



Clínica Universitária de Oftalmologia

MELANOMA DA COROIDEIA TRATADO COM RESSEÇÃO TRANSESCLERAL

Revisão a propósito de um caso clínico

Patrícia José Figueiredo Lopes

Orientadora

Dra. Ana Rita Couceiro

Mestrado Integrado em Medicina

Lisboa, 2015

Resumo

Introdução: O melanoma da coroideia é a neoplasia primária intraocular maligna mais frequente no adulto. Os objetivos deste trabalho são descrever um caso clínico de melanoma da coroideia tratado com ressecção transescleral e realizar uma breve revisão da literatura a propósito dos exames complementares e das opções terapêuticas disponíveis atualmente para esta patologia.

Caso clínico: Descreve-se o caso de uma doente a quem, aos 65 anos foi diagnosticado melanoma da coroideia do olho esquerdo (estadiamento TNM: IIB), na Consulta de Oncologia Ocular do Serviço de Oftalmologia do Hospital de Santa Maria.

Foi realizado tratamento com ressecção transescleral na *Royal Liverpool University Hospital*, sem terapêutica adjuvante. A acuidade visual diminuiu progressivamente após a cirurgia, devido à presença de atrofia retiniana e edema macular. Manteve-se vigilância oftalmológica e sistémica detectando-se, 4 anos após a ressecção, uma lesão suspeita de recidiva tumoral.

Discussão: Este caso reforça a importância da ressecção transescleral como terapêutica alternativa no melanoma da coroideia, permitindo a remoção da massa tumoral com confirmação histopatológica e citogenética, bem como a preservação do globo ocular e da visão. Trata-se de um processo com técnicas bastante complexas, sendo por vezes necessário recorrer também a braquiterapia adjuvante. Neste caso, a ressecção transescleral foi considerada a terapêutica mais adequada, tendo em conta as dimensões da neoplasia e a baixa taxa de complicações. Por vezes está associada a recidiva local o que se verificou neste caso clínico cerca de 4 anos após a ressecção.

Abstract

Introduction: Choroidal melanoma is the most common primary intraocular malignancy in adults. The author aims to describe a case of choroidal melanoma treated with transscleral resection, while reviewing the literature on diagnostic evaluation and management of this disease.

Case report: To report a case of a 65 years-old woman, diagnosed with choroidal melanoma in the left eye (IIB TNM staging) in the Ophthalmology Department of Hospital de Santa Maria in Lisbon. Treatment included transscleral resection performed at the *Royal Liverpool University Hospital*, without any adjuvant therapy. After surgery, visual acuity progressively decreased due to concurrent retinal scarring and macular edema. The patient underwent periodic evaluations and 4 years later a new choroidal lesion was detected, raising the suspicion of recurrence.

Discussion: This case highlights the importance of transscleral resection as an alternative treatment in choroidal melanoma, allowing the removal of the tumor with histopathological and cytogenetic confirmation as well as the preservation of vision. It applies to complex techniques and, sometimes, adjuvant radioactive plaque is necessary. In this case, transscleral resection was considered the most appropriate option due to the tumor's dimensions and the low risk of complications. Occasionally, transscleral resection is associated with local recurrence, which was the case with this patient, approximately 4 years after surgery.

Índice

| | |
|----------------------|----|
| Introdução | 1 |
| Caso clínico | 6 |
| Discussão | 13 |
| Agradecimentos | 24 |
| Bibliografia..... | 25 |
| Anexo..... | 28 |

Introdução

O melanoma é uma neoplasia com origem em melanócitos e que atinge o tecido epitelial envolvendo mais frequentemente a pele e a úvea (em cada 8 melanomas, 1 é uveal). [1] O melanoma da úvea localiza-se a nível da coroideia em cerca de 90% dos casos, do corpo ciliar em 7% e da íris em 2%. [2]

O melanoma da coroideia é a neoplasia intraocular mais frequente no adulto, sendo a incidência na população dos Estados Unidos da América de cerca de 6 a 7 casos por cada milhão de habitantes. [1] Segundo um estudo de revisão de 2014 por Shields *et al.* esta neoplasia afeta mais frequentemente caucasianos (98%) e é mais comum no género masculino (51%), com uma idade média de apresentação por volta dos 60 anos (aumentando de incidência com a idade, atingindo um valor máximo aos 70 anos, altura a partir da qual diminui) [1, 2, 3]

As causas subjacentes ao melanoma da coroideia ainda não estão totalmente estabelecidas. [1] Os factores predisponentes estão relacionados com o doente (raça caucasiana, cor de olhos clara, existência de nevus na coroideia e sardas, história familiar, melanocitose ocular congénita, síndrome de nevus displásico, xeroderma pigmentosa) e com factores ambientais (exposição crónica a radiação ultravioleta, exposição a radiação visível ocupacional, intermitente exposição a radiação ultravioleta em soldadores). Há vários factores preditivos de risco de transformação maligna de nevus (apesar de apenas 1 em cada 5000 pessoas com nevus corioideus desenvolverem melanoma por ano), tendo sido proposta a mnemónica "*To Find Small Ocular Melanoma Using Helpful Hints Daily*": espessura superior a 2mm (T - thickness), fluido subretiniano (F - fluid), sintomas (S - symptoms), presença de pigmento alaranjado (O - orange pigment), margem a menos de 3mm do disco óptico (M - margin), refletividade interna média-baixa (U - ultrasonographic hollowness), ausência de halo (H - halo) e de drusen (D - drusen). A presença de 3 ou mais factores

faz com que o risco de transformação seja cerca de 50%, sendo essencial uma avaliação cuidada e provavelmente uma proposta terapêutica. [2, 4]

O melanoma da coroideia pode ter um padrão de crescimento focal (discoide ou infiltrativo) ou difuso (raro, de difícil diagnóstico e comportamento agressivo). O maior diâmetro do tumor (importante fator de prognóstico) pode ser determinado pelo exame macroscópico através da medição do defeito de transiluminação. [1] O diâmetro médio das lesões ronda os 11.3 mm e a espessura 5.5 mm. Em relação à coloração pode ser pigmentado (55%), não pigmentado (15%) ou misto (30%), o que pode variar dentro do mesmo tumor e de tumor para tumor.

Em 1931, de acordo com a classificação citológica e histológica celular de Callender consideravam-se seis tipos de melanoma: *células fusiformes A*, *células fusiformes B*, *fascicular*, *epitelioides*, *misto* e *necrótico*. Atualmente esta classificação está modificada, sendo constituída por apenas três grupos: *fusiformes*, *misto* e *necrótico*. Tem-se estabelecido uma relação entre a classificação e a taxa de mortalidade, ou seja, tumores apenas com células *fusiformes* têm uma mortalidade inferior a tumores contendo células *epitelioides* ou *necróticas*. [2,5] O *Collaborative Ocular Melanoma Study* (COMS) classificou os melanomas da coroideia com base na dimensão: pequenos (altura apical: 1 - 2,5 mm e diâmetro basal: ≤ 5 mm); médios (altura apical: 2,5 - 10 mm e diâmetro basal: 6 - 16 mm); e grandes (altura apical: > 10 mm e diâmetro basal > 16 mm). [6] Esta classificação tem implicações a nível das opções terapêuticas mais utilizadas em cada tumor.

O desenvolvimento e progressão da neoplasia podem ser assintomáticos durante longos períodos de tempo, por isso é essencial uma examinação oftalmológica anual a todos os indivíduos com um risco elevado, particularmente doentes com nevus coroideus (risco de malignização entre 0 a 36%). [7] A clínica pode surgir com fotopsias persistentes, metamorfopsias, escotoma paracentral (quando afeta a retina perifoveal), diminuição da acuidade visual (AV) (secundária a atingimento da retina subfoveal, hemovítreo), perda progressiva do campo visual, dor ocular (é raro, mas existe quando o tumor atinge os nervos ciliares posteriores ou quando ocorre glaucoma de ângulo fechado). A exsudação para o espaço subretiniano pode culminar com descolamento de retina. Além dos efeitos oculares locais já

mencionados, são de salientar também a degeneração da retina, do epitélio pigmentado da retina que rodeia o tumor e o desenvolvimento de edema macular (em caso de proximidade à mácula). O crescimento tumoral por via transescleral, através de canais emissários, pode originar metastização local na órbita ou na conjuntiva. Embora não existam vasos linfáticos a nível intraocular, a metastização sistêmica pode ocorrer por via hematogénica especialmente para o fígado, pulmão, osso, pele e SNC, sendo esta a principal causa de morte nesta patologia. A maior incidência de metástases ocorre um ano após o diagnóstico. [1, 8]

Para o diagnóstico desta neoplasia é essencial uma avaliação clínica completa, especialmente oftalmológica (com avaliação cuidadosa do segmento anterior e fundo ocular). Os exames complementares de diagnóstico são importantes, permitindo o diagnóstico diferencial com pseudomelanos e fornecendo informações importantes para o estadiamento da patologia. Entre estes exames destacam-se a ecografia oftálmica, a angiografia fluoresceínica, a tomografia de coerência ótica (OCT), a neuroimagem - tomografia computadorizada (TC) e/ou ressonância magnética (RM) e a biópsia com agulha fina que permite a avaliação histológica. [1, 3] É relevante também a análise citogenética (despiste de alterações cromossómicas), já que algumas mutações estão associadas a pior prognóstico. [2] Para despiste de metastização é útil a realização de análises laboratoriais (essencialmente estudo da função hepática), avaliação imagiológica torácica (radiografia do tórax) e hepática (ecografia abdominal).

O diagnóstico diferencial de melanoma da coroideia inclui essencialmente: metástases coroideias, nevus com características suspeitas, melanocitoma, hemangioma, osteoma, hipertrofia congénita do epitélio pigmentado da retina (EPR), lesões maculares disciformes e hemorragia no espaço subretiniano. [5, 6]

Atualmente estão disponíveis várias opções terapêuticas, consoante o estadiamento da doença, nomeadamente: observação seriada, enucleação, radioterapia, ressecção local, fotoablação, terapia transpupilar, irradiação externa, exenteração e alguns tratamentos sistémicos (quimioterapia, imunoterapia). O mais recomendado é aquele tratamento que forneça ao doente o melhor prognóstico sistémico e preserve a visão tanto quanto possível. Os métodos mais frequentemente

usados são a enucleação e a braquiterapia. Vários estudos indicam que as curvas de sobrevivência ao longo dos 15 primeiros anos pós-tratamento são similares. A longo prazo ainda não existem resultados. No caso de pequenos melanomas assintomáticos pode optar-se por uma observação cuidada seriada, fotoablação ou terapia transpupilar. A radioterapia é sempre uma hipótese a considerar e a excisão cirúrgica do tumor pode realizar-se em casos selecionados. Estas últimas abordagens permitem conservar a estrutura e eventualmente alguma visão do olho afetado. Quando o tumor tem grandes dimensões (diâmetro basal superior a 18 mm e espessura superior a 10/12 mm) ou está associado a complicações ou invade o nervo ótico, opta-se geralmente por enucleação. Quando a extensão extraocular é massiva opta-se por exenteração ocular. Em caso de existência de metástases é preponderante o início de quimioterapia sistémica adjuvante. [1, 9]

Em relação ao prognóstico, o melanoma da coroideia normalmente conduz a perda parcial ou total da visão do olho afetado devido, por um lado, à destruição pelo tumor de estruturas oculares, e por outro, à consequência do tratamento utilizado. É estimado que 30 a 50% dos doentes não sobrevivam após 10 anos do diagnóstico estabelecido. Cada milímetro aumentado de espessura do melanoma, aumenta 5% o risco metastático. Até ao momento não existe nenhum tratamento eficaz para melanoma uveal metastático. Posto isto, é essencial termos em atenção fatores de mau prognóstico: idade avançada, tumor de grandes dimensões, crescimento acelerado, localização anterior, invasão do corpo ciliar ou nervo ótico, extensão extraocular, tumor refratário a terapêutica, localização justapapilar, determinadas características histológicas (tipo difuso, presença células epitelioides, elevada atividade mitótica, alto índice de proliferação celular, padrões microvasculares complexos, infiltração linfocítica) e imunocitoquímicas (essencialmente monossomia 3 e trissomia 8). [1, 2]

Em conclusão, é crucial o diagnóstico precoce de melanoma da coroideia mas estabelecê-lo é difícil. 37% dos indivíduos com melanoma intraocular recém diagnosticado apresentou um exame oftalmológico negativo no ano anterior. Dada a história natural, isto pode ser explicado pela presença mas não deteção do tumor. [8]

De seguida é descrito o caso de uma doente com diagnóstico de melanoma da coróideia no olho esquerdo (OE) aos 65 anos. É realizada uma breve revisão da literatura a propósito dos exames complementares e das opções terapêuticas disponíveis atualmente acerca desta temática.

Caso clínico

M.M.P.A.S., sexo feminino, de 65 anos, trabalhadora fabril reformada, de naturalidade portuguesa, residente em Évora, tem uma filha. Sem antecedentes pessoais, oftalmológicos ou familiares relevantes.

Em Junho de 2011 a doente recorreu à consulta externa de Oftalmologia do Hospital de Santa Maria, encaminhada pelo seu médico assistente, por queixas diminuição progressiva e indolor do campo visual do olho esquerdo (OE) nos últimos meses, que descrevia como "mancha na visão do olho esquerdo" (sic), sem referência a outros sintomas acompanhantes.

À observação, apresentava tanto no OE como no olho direito (OD) uma melhor acuidade visual corrigida (AV) de 10/10 e uma pressão intraocular (PIO) de 16 mmHg bilateralmente, avaliada com tonometria de não contato. Os reflexos pupilares estavam presentes e simétricos e o segmento anterior não apresentava alterações à biomicroscopia, sendo apenas visível ligeira facosclerose bilateralmente. À fundoscopia indireta do OE, com lente de 3 espelhos de Goldman, foi possível identificar uma lesão retiniana periférica elevada, em topografia temporal inferior, bilobada e de dimensões consideráveis, cujo limite superior atingia a arcada vascular temporal inferior. Tratava-se de uma lesão amelanocítica, apresentando apenas em algumas zonas, escasso pigmento escuro circundante e discretas hemorragias intrarretinianas intralesionais. Perante as características da referida lesão, foi levantada a hipótese diagnóstica de melanoma amelanocítico da coroideia. Ainda no OE era evidente um pregueamento retiniano a nível macular e uma pequena lesão pigmentada circular, de bordos bem definidos e aparentemente não elevada, em localização superior à arcada vascular temporal inferior. (Figura 1) À fundoscopia do OD era visível a presença de uma lesão pigmentada não elevada, em topografia temporal superior à mácula, de aspeto compatível com um nevus da coroideia.



Figura 1 - Retinografia do olho esquerdo

A ecografia ocular do OE exibiu uma lesão temporal inferior em forma de cúpula, de dimensões 15.1 x 12.5 mm e espessura 9.50 mm, com refletividade interna média, estrutura homogênea e escavação coroideia associada. Na angiografia fluoresceínica a lesão evidenciava hiperfluorescência precoce que aumentava de intensidade à medida que o exame progredia, por aparente efeito de impregnação da lesão, sem derrame de corante visível. Era ainda notória uma área de hiperfluorescência mosqueada precoce em topografia peri-papilar nasal, compatível com atrofia do EPR. Na periferia retiniana de ODE eram visíveis padrões semelhantes ao descrito, compatíveis com atrofia do EPR. (Figura 2) A ressonância magnética das órbitas mostrava uma lesão intraocular do OE compatível com melanoma, sem extensão extraescleral. (Figura 3) Foi realizada avaliação analítica, incluindo avaliação da função hepática, que não revelou alterações. Foram ainda realizados outros exames complementares, nomeadamente ecografia hepática, que não revelaram presença de metástases.

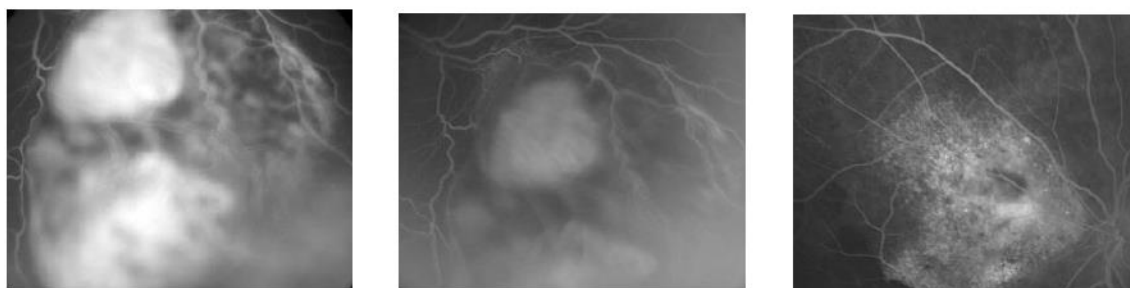


Figura 2 - Angiografia fluoresceínica do olho esquerdo

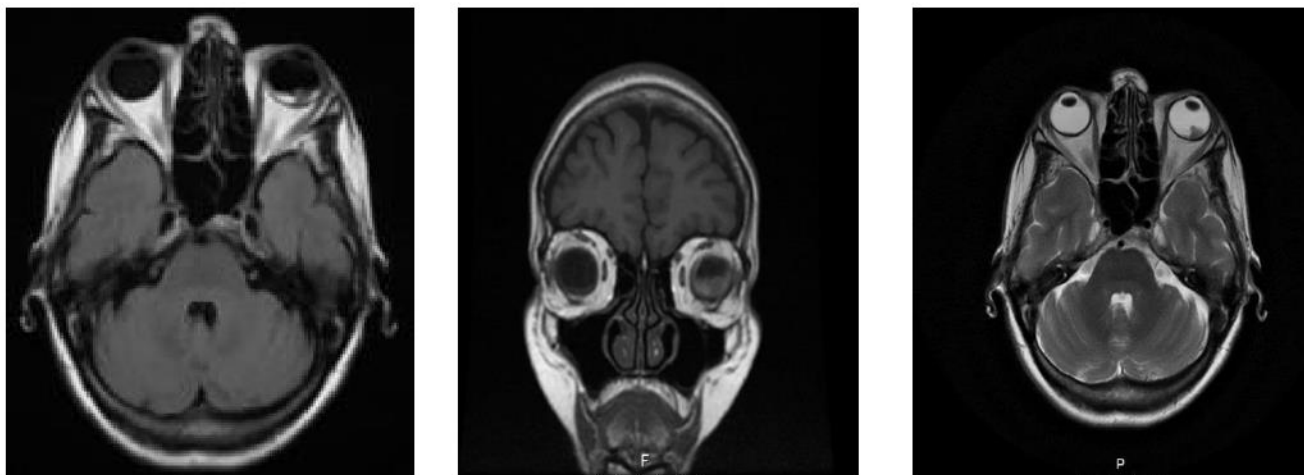


Figura 3 - Ressonância magnética: axial flair T2, axial T2 e coronal T1

De acordo com o protocolo em vigor na altura do diagnóstico, entre o Hospital de Santa Maria e o *Royal Liverpool University Hospital* em Inglaterra, a doente foi encaminhada para avaliação nesse centro especializado. Foi proposta a realização de ressecção transescleral do tumor, no dia 18 de Agosto de 2011, que decorreu sem intercorrências intra ou pós-operatórias. A doente não realizou qualquer terapêutica adjuvante após a ressecção transescleral. O estadiamento TNM do tumor era IIB. A peça excisada apresentava dimensões de 13mm de comprimento e 5mm de espessura, com ligação à esclerótica subjacente. A histopatologia da lesão corroborou o diagnóstico de melanoma da coróideia, sendo um tumor não pigmentado, predominantemente com células fusiformes, atividade mitótica 5/40 campos de alta potência, microvasculatura proeminente, mas ausência de circuitos fechados, infiltração linfocítica mínima e margens de ressecção da esclerótica livres de tumor. A imunohistoquímica indicava células positivas para Melan A e para HSP 27 (score 2); a análise da sequência demonstrou um ganho de cromossoma 1p e um ganho no cromossoma 6p e 8q.

Três meses após a cirurgia, a melhor acuidade visual corrigida do OE era de 0.4. A doente foi acompanhada mensalmente em consulta de Oncologia Médica e Consulta de Oncologia Ocular do Hospital de Santa Maria (HSM), com observação

oftalmológica completa e exames complementares para exclusão de possíveis metástases (avaliação analítica e ecografia hepática).

A partir de 2012 passou a ser vigiada semestralmente. (Figura 4) Verificou-se uma diminuição progressiva da AV OE (Novembro 2011 - 0.4, Janeiro de 2012 - 0.3, Junho de 2012 - 0.2).

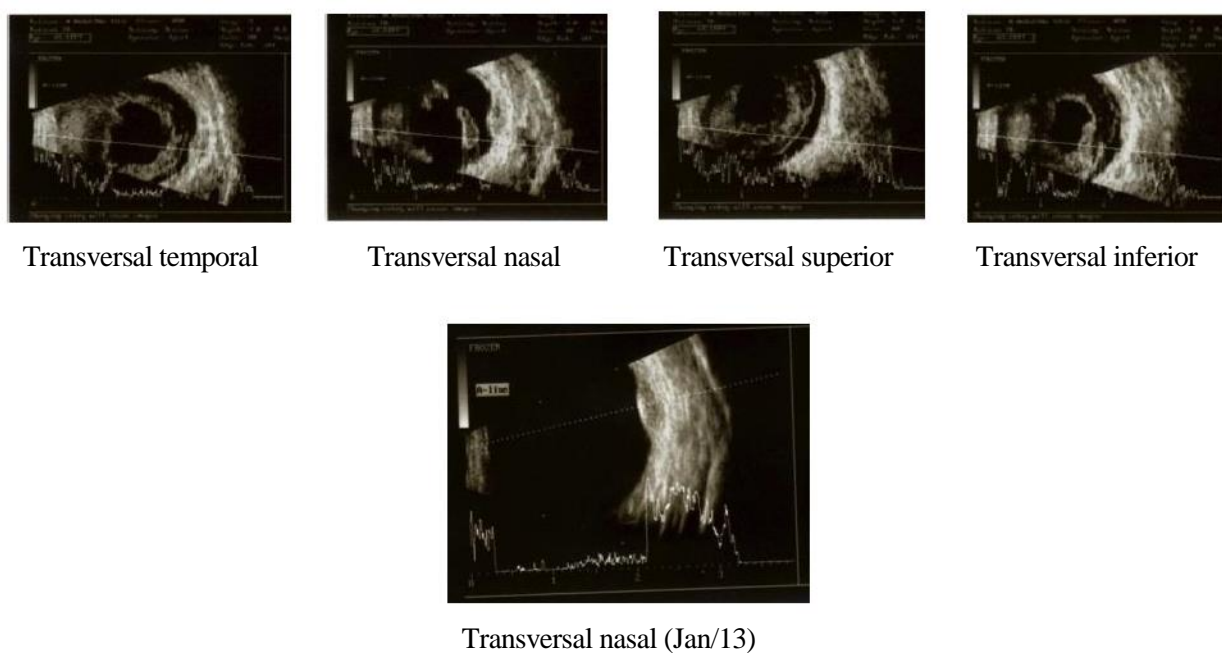


Figura 4 - Ecografia (modo A e B, sonda 20 mHz) pós ressecção transescleral: aos 2 meses (Outubro de 2011); um ano e meio (Janeiro 2013)

Na consulta de 21 de Fevereiro de 2014, a doente mantinha diminuição da AV do OE mas sem outros sintomas, com PIO OD 14 e OE 12 mmHg. Nesta avaliação, foi detetada uma nova lesão da coroideia no OE, peri-papilar, em topografia nasal ao disco. (Figura 5) Os cortes de OCT sobre essa localização evidenciaram uma lesão da coroideia pouco procidente, com discreto edema intrarretiniano quístico sobrejacente. Estes achados levantaram a suspeita de recorrência tumoral, justificando a realização de RM crânio-encefálica (RM-CE) e

das órbitas. Adicionalmente o OCT macular do OE apresentava edema macular quístico e atrofia cicatricial na zona de excisão do melanoma. (Figura 6)

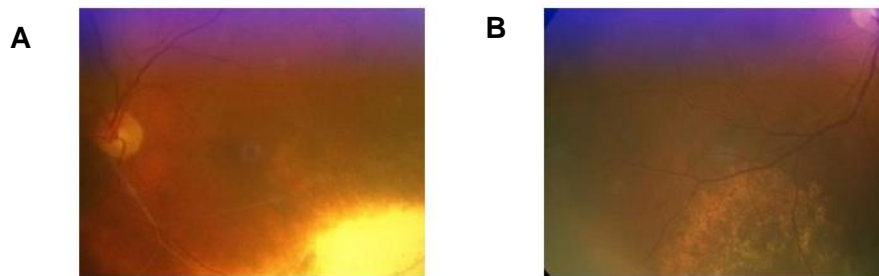


Figura 5 - Retinografia do olho esquerdo em Fevereiro de 2014 (A - pólo posterior; B - nasal-inferior)

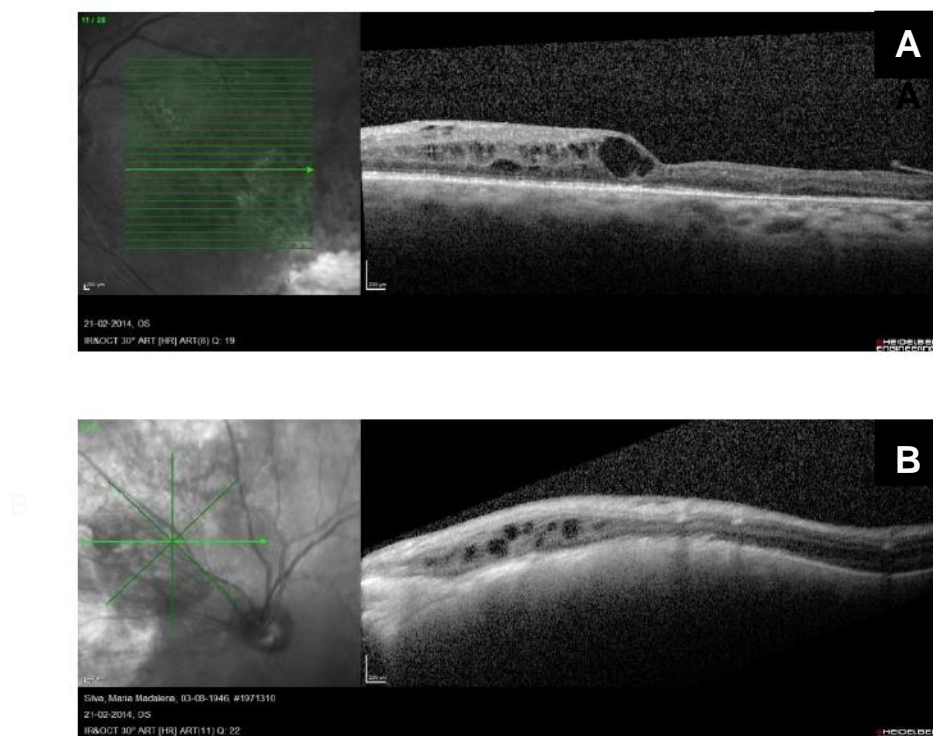


Figura 6 - OCT do olho esquerdo em Fevereiro de 2014 (A - mácula; B - lesão peri-papilar)

Na RM-CE e das órbitas realizada a 5 de Dezembro de 2014, em comparação com a de 4 de Julho de 2011, observou-se "sinais de remoção de lesão intra-ocular posterior temporal esquerda, na altura com associado derrame subretiniano,

mantendo-se com morfologia sobreponível pequena elevação de base larga da vertente nasal da parede posterior do globo ocular, internamente ao limite interno do disco ótico. Esta lesão é isointensa em T1 e hipointensa em T2 e apresenta reforço de sinal no estudo pós-contraste, podendo corresponder a pequeno melanoma residual, a integrar clinicamente. Determina discreta irregularidade do contorno posterior nasal do globo ocular, não se observando claros sinais de extensão à gordura intracônica. Admite-se persistência de fino derrame subretiniano com maior expressão do lado temporal, menos expressivo que no estudo RM pré-cirúrgico.".

(Figura 7)

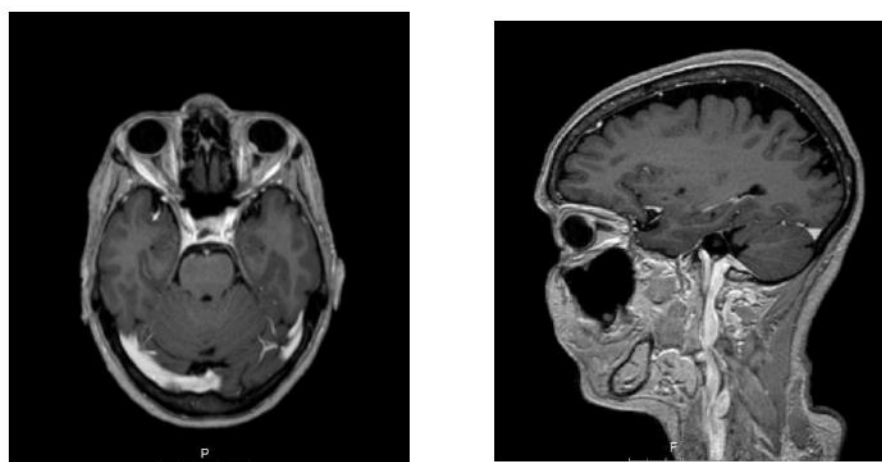


Figura 7 - Ressonância magnética: A - axial B - sagital

A 11 de Março de 2015, numa consulta de reavaliação, a doente refere fotossensibilidade no OE sem dor associada. À observação apresenta uma melhor AV corrigida no OD de 10/10 e no OE de 0,5/10, com PIO 10 mmHg bilateralmente. Na fundoscopia do OE era visível o aumento de dimensões da lesão peri-papilar nasal detetada na avaliação prévia. A ecografia do OE revelou uma lesão quística sólida cupuliforme de localização nasal junto ao disco ótico (DO) com refletividade anterior alta e atenuação posterior compatível com melanoma da coróideia com dimensões de 2.9x7.2x6.7. O OCT do OE evidenciou edema macular quístico e aumento das dimensões da lesão coróideia nasal ao DO a condicionar procidência da retina, que apresentava desestruturação das suas camadas e algum líquido e fibrose subretinianos. (Figura 8) O OCT macular do OD mostrou nevus plano sem alterações suprajacentes, depressão foveal mantida sem alterações estruturais da neurorretina (NR) e EPR. Perante as alterações

constatadas, o plano terapêutico passou pelo encaminhamento da doente para o Centro Hospitalar de Coimbra, para avaliação e tratamento da nova lesão.

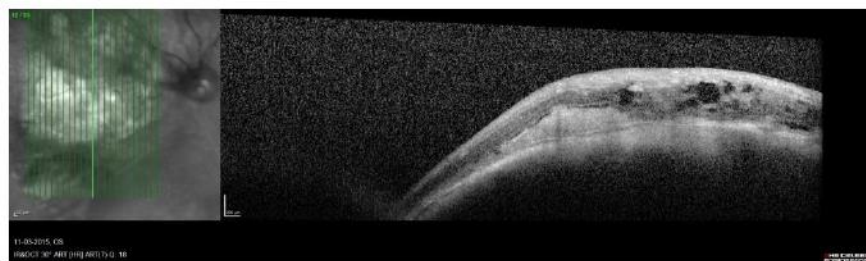


Figura 8 - OCT do olho esquerdo (lesão peri-papilar)

Discussão

O melanoma da coróideia é a patologia primária intraocular maligna mais comum nos adultos, atingindo mais frequentemente doentes na faixa etária dos 60 anos. A sua apresentação varia de assintomática a queixas de fotopsias, alteração do campo visual ou perda de visão. [6] No caso descrito, a apresentação da doença surgiu aos 65 anos, manifestando-se com diminuição progressiva e indolor do campo visual do OE, sem outros sintomas acompanhantes.

Caracteriza-se tipicamente por uma lesão subretiniana pigmentada (que varia de amelanocítica a castanho escura), elevada e em forma de cúpula. [6]

A avaliação diagnóstica do melanoma da coróideia inclui uma história clínica detalhada, uma avaliação oftalmológica cuidada e realização de exames complementares de diagnóstico. A fundoscopia indireta é o método oftalmológico gold standard para avaliação de doentes com neoplasias intraoculares porque fornece estereopsia e um amplo campo de visão (permitindo a visualização do campo periférico). [6] Com recurso a esta técnica, utilizando uma lente de 3 espelhos de Goldman, identificou-se uma lesão no OE com características compatíveis com melanoma amelanocítico da coróideia e no OD uma lesão sugestiva de nevus da coróideia.

Em relação à lesão no OE, numa fase inicial, vários diagnósticos diferenciais poderiam ter sido considerados: metástase na coróideia, nevus de grande dimensão, melanocitoma, hemangioma, osteoma, hipertrofia congénita do EPR, lesões maculares disciformes e hemorragias subretinianas. Ao exame oftalmológico, as metástases coróideas usualmente apresentariam uma aparência amarelo cremoso, sendo tendencialmente planas, raramente em forma de cogumelo; os nevus da coróideia apareceriam como lesões planas, ovais, com menos de 2mm de espessura e rodeadas por um anel amarelo despigmentado (por vezes, a distinção entre um grande nevus e um pequeno melanoma pode ser difícil e apenas possível após várias examinações de follow up); o melanocitoma é uma lesão tipicamente peri-papilar

castanho-escuro a preto com margens fibrilares e localização excentricamente ao longo do disco ótico; os hemangiomas têm coloração vermelho-alaranjada e são unifocais/unilaterais; o osteoma surge tipicamente na região justapapilar em jovens do sexo feminino, é uma lesão bem definida, amarelo-alaranjada com margens tipo pseudópode; a hipertrofia congénita do epitélio pigmentado da retina constitui uma lesão bem definida de 1mm a 10mm de diâmetro, plana e escura essencialmente surgindo em doentes jovens; as lesões maculares disciformes e as hemorragias subretinianas apresentam geralmente uma história prévia de perda de visão, frequentemente apresentam hemorragia devido à neovascularização e fibrose subretiniana (com grande variedade de padrões de pigmentação), o que não é comum verificar-se no melanoma a menos que exista invasão da membrana de Bruch. Assim, o melanocitoma, o hemangioma e a hipertrofia do EPR foram desde logo excluídas. Apesar de pouco prováveis, as restantes hipóteses diagnósticas só foram excluídas após a avaliação imagiológica. [1, 6]

A ecografia oftálmica constitui o método complementar de diagnóstico mais importante na avaliação inicial desta patologia, uma vez que apoia o diagnóstico em olhos com meios transparentes e sugere o diagnóstico em olhos com opacidade dos meios, permitindo a medição da altura apical do tumor. Além disso, permite a deteção de extensão extraocular (o que constitui um fator de risco importante para recorrência orbitária e é indicador de pior prognóstico). Garante também a colocação adequada da placa durante a braquiterapia e monitoriza a resposta a terapias de conservação do olho. [6, 10]. A deteção ecográfica de nódulos extraesclerais com altura inferior a 1.5 mm é difícil, sendo mais facilmente detetados tumores com altura apical superior a 10mm. Uma particularidade a ter em conta é o facto de neoplasias com maiores alturas apresentarem tendencialmente uma maior refletividade, uma configuração mais tipicamente em cogumelo e uma localização mais anterior, já que a localização posterior origina uma diminuição da função visual mais precoce, facilmente detetada em exames oftalmológicos de rotina. [10] A ecografia seriada em modo A pode ser usada para documentar o crescimento/regressão do tumor intraocular. A ecografia em modo B fornece informação acerca das dimensões, forma, e posição do tumor. Apesar da ecografia oftálmica ser considerada altamente fiável no diagnóstico

diferencial, pode ser difícil distinguir um melanoma necrótico de um hematoma pequeno subretiniano ou de uma lesão metastática. [6] No caso clínico descrito, recorreu-se à ecografia oftálmica na investigação diagnóstica inicial e posteriormente, na monitorização da lesão após a cirurgia. A lesão apresentava características ecográficas tipicamente exibidas por um melanoma corioideu como: média refletividade interna, forma de cúpula e estrutura interna homogênea. Considerando as suas dimensões iniciais (15.1 x 12.5 mm e espessura 9.50 mm), classifica-se se este melanoma como de tamanho médio, de acordo com o estudo COMS. Neste exame, as metástases corioideas apresentariam uma elevada refletividade interna, os nevus dimensões inferiores a 2mm de espessura, o osteoma revelaria uma elevadíssima refletividade e perda de ecos orbitais atrás da lesão, sendo que todas estas hipóteses foram excluídas.

A retinografia é também um exame complementar útil no diagnóstico e seguimento dos melanomas da corioideia, permitindo documentar a aparência oftalmoscópica do melanoma e identificar alterações do tamanho da lesão nos follow-up seguintes. Um ângulo de 60°-180° na retinografia deteta a maioria das lesões e documenta a relação entre a lesão e as estruturas envolventes. [6]

Relativamente à angiografia fluoresceínica, não existem padrões de patognomónicos de melanoma da corioideia. [9] A doente apresentava na angiografia, hiperfluorescência precoce da lesão com aumento progressivo da fluorescência ao longo do exame, por efeito de impregnação, sem derrame de corante visível. Eram também visíveis áreas de hiperfluorescência precoce mais periféricas, por defeito de janela, em relação com atrofia do EPR. As lesões maculares disciformes e as hemorragias subretinianas podem ser excluídas com base neste exame uma vez que estas lesões revelam hipofluorescência precoce e hiperfluorescência tardia. [1,6]

A TC e a RM são amplamente usadas na identificação de tumores em olhos com meios óticos opacificados, na determinação de extensão extraescleral e na detecção de envolvimento de outros órgãos. A RM pode ainda ser útil na diferenciação entre lesões vasculares atípicas e tumores melanocíticos. [6] A doente realizou RM que mostrava lesão intraocular do OE, compatível com melanoma da corioideia sem extensão extraescleral. Outras avaliações efetuadas, nomeadamente

com análises laboratoriais com perfil hepático e ecografia hepática para despiste de metástases apresentaram resultado negativo.

A terapêutica do melanoma da coróideia tem sido alvo de alguma controvérsia devido, não só à existência de dados limitados acerca da história natural de doentes não tratados, como à falta de estudos comparativos de diferentes terapêuticas, de modo a ser possível comparar eficácias. Existem vários tipos de tratamentos a considerar: enucleação, radioterapia (braquiterapia e com partículas carregadas), irradiação externa e tratamentos alternativos (excisão cirúrgica do tumor, termoterapia transpupilar, imunoterapia, fotoablação, crioterapia, exenteração e quimioterapia). [6]

A observação seriada sem tratamento está indicada na maioria das neoplasias benignas da coróideia (nomeadamente nevus, osteomas e hiperplasia de EPR), em lesões melanocíticas pequenas e, eventualmente, em doentes que pela sua debilidade de estado geral não apresentem indicação para tratamento de melanomas de grandes dimensões. [6]

A enucleação tem sido, historicamente, o método gold-standard no tratamento de neoplasias malignas intra-oculares, estimando-se que cerca de 30% dos doentes requeiram enucleação como primeiro tratamento ou após falha de terapêutica conservadora. [11] A enucleação é especialmente indicada em doentes idosos e sintomáticos, em tumores com origem no corpo ciliar, com envolvimento do disco ótico, tumores de grandes dimensões (superior a 18mm) e espessura (superior a 10/12mm) e atingimento extraocular. [6,11] Este método nem sempre foi consensual pois, nos anos 70 do século XX, Zimmerman sugeriu que o pico de pressão intraocular atingido com a secção do nervo ótico seria responsável pela disseminação de células tumorais para a circulação sistémica, aumentando a metastização e morte por melanoma uveal, meses após a enucleação. Posto isto, desenvolveram-se novas técnicas de enucleação para minimizar as consequências da mesma e foram exploradas terapêuticas alternativas. [12] Não foram detetadas alterações significativas na sobrevivência aos 5 anos entre doentes com melanomas de grandes

dimensões tratados apenas com enucleação e doentes tratados com enucleação e irradiação externa neoadjuvante. [6]

A radioterapia contém duas vertentes: uso de placas de radioterapia e uso de feixes de prótons/íons de hélio. Estes métodos são equivalentes no que diz respeito ao controlo tumoral, efeitos visuais e prognóstico sistémico. Considera-se uma técnica útil quando o melanoma tem menos de 18mm de diâmetro e menos de 12mm de espessura, tendo como principal vantagem a preservação da visão. [12]

A braquiterapia é provavelmente o método de tratamento mais comum (o tumor recebe elevada dose de radiação e os tecidos circundantes, que não possuem alterações, recebem uma baixa dose). [9] Atualmente os isótopos mais utilizados são o iodo 125 e o ruténio 106 para melanomas com espessuras iguais ou superiores a 6mm. Recorre-se habitualmente ao paládio 103 em melanomas com espessuras inferiores a 6mm devido ao excelente controlo local e às boas consequências na acuidade visual dos pacientes. [13] O recurso a ecografia oftálmica tem aumentado as taxas de controlo tumoral local para 96%. Apesar de, na maioria dos doentes, ocorrer uma diminuição das dimensões da neoplasia, em alguns casos verifica-se alteração das características clínicas e ecográficas do tumor sem modificação do tamanho. Como complicações que limitam o uso desta técnica são de salientar a neuropatia óptica e a retinopatia. [6] Quanto maiores as dimensões do tumor no momento do tratamento, maior a probabilidade de haver complicações como descolamento exsudativo retiniano e glaucoma neovascular. [11] Vários estudos indicam que a sobrevivência a curto prazo após terapêutica com enucleação versus braquiterapia é tendencialmente semelhante. Cerca de 10 a 20% dos doentes tratados com braquiterapia apresentam recidiva local do tumor nos primeiros 10 anos após tratamento, o que justifica a posterior necessidade de realização de enucleação. A longo prazo, as curvas de sobrevivência são bastante semelhantes até aos primeiros 15 anos de follow-up após tratamento. [9]

A radioterapia por emissão de prótons (transfere radiação usando prótons e íons de hélio) tem contribuído eficazmente para o tratamento do melanoma da corioideia. Esta técnica requer a fixação cirúrgica com clips de tantálio à esclerótica antes de ser feita a irradiação com dose homogênea (há um menor atingimento das

estruturas circundantes ao tumor). As taxas de controlo tumoral local reportadas são de 98%. [6] A vantagem desta técnica é a possibilidade de adequar a profundidade da ionização à profundidade máxima da neoplasia. Contudo, as elevadas doses de radiação atingem estruturas segmentares anteriores podendo cursar com metaplasia escamosa da conjuntiva tarsal (com consequências como queratinização, irritação da córnea, desconforto e perfuração da córnea). [14] Em 10% dos casos ocorre glaucoma neovascular descontrolado e em 50% perda de visão. [6] Para evitar as consequências deste procedimento, optou-se pela abordagem palpebral sem aumentar a falência do controlo tumoral local. [14]

A irradiação externa é raramente utilizada por ser ineficaz se usada como modalidade única de tratamento. Nos últimos anos, vários centros têm usado radioterapia estereotática fraccionada e radiocirurgia (gamma knife) com bons resultados. [6]

Tendo em atenção os tratamentos alternativos, a excisão cirúrgica do tumor tem tido sucesso em muitas neoplasias benignas e malignas, porque permite a remoção da massa tumoral com confirmação histopatológica e citogenética, bem como a preservação do globo ocular e da visão (os principais fatores preditivos de bom prognóstico pré-operatórios são a localização nasal do tumor e a distância superior a um disco ótico de diâmetro da fóvea). Um estudo de avaliação visual a 163 coroidectomias revelou que, após 1 ano de pós-operatório, 28 doentes com fatores preditivos de bom prognóstico mantiveram o olho: 57% com visão igual ou superior a 20/40 e 93% com visão de contagem de dedos ou um pouco melhor. Ao analisar os 68 doentes com tumores de localização temporal (56 doentes sem extensão posterior e 12 com extensão ao disco ótico) verificou-se que 90% mantiveram o olho com preservação da contagem de dedos em 82% dos doentes sem extensão e em 50% dos doentes com extensão. [15] São usadas técnicas bastante complexas (é necessário um cirurgião experiente), o tratamento é mais moroso, sendo por vezes necessário utilizar anestesia sistémica para minimizar o risco de hemorragia coroideia e em muitos casos é necessário recorrer também à braquiterapia adjuvante. [12] Há várias preocupações a ter em conta: a (in)capacidade de avaliar as margens do tumor para despiste de doença residual e a elevada incidência de

patologia imediata em áreas adjacentes, nomeadamente hemorragia vítrea, descolamento da retina ou catarata (mais comum em melanomas de médias e grandes dimensões). [1,6] A ressecção local está contraindicada absolutamente em caso de melanoma difuso, invasão do nervo ótico e não tolerância a anestesia hipotensiva. É pouco aconselhada em caso de diâmetro tumoral superior a 16mm, extensão do tumor a menos de um diâmetro do disco ótico, invasão retiniana ou extensão extraocular. [1]

Ao analisar a eficácia dos tratamentos em melanomas com espessura igual ou superior a 6mm não se verifica consenso em relação ao uso de braquiterapia (placas de iodo 125 ou paládio 103) ou ressecção transescleral. A qualidade de vida e a sobrevivência a 8 anos são semelhantes em ambas as terapêuticas. A braquiterapia com placas de iodo 125 (mais amplamente utilizadas) está associada a um maior risco de complicações nomeadamente catarata, maculopatia, hemorragia vítrea, rubeosis, glaucoma neovascular e neuropatia óptica. Além disso, o risco de perda de visão para os níveis de 20/200 é superior. A ressecção transescleral está associada a um maior risco de recorrência local e de descolamento regmatógeno da retina. É de evidenciar que braquiterapia com placas de ruténio 106 não é adequada, sendo útil em melanomas com espessuras inferiores. [16]

A termoterapia transpupilar (TTT) tem sido usada no tratamento de melanomas de pequenas dimensões (com menos de 3mm de espessura e localização a mais de 3mm da fóvea) e com menos de 3 fatores de risco de crescimento, de modo a evitar a radioterapia e os seus efeitos adversos no entanto, alguns estudos evidenciam um aumento da taxa de recorrência local em comparação com a radioterapia. [1,12]

Atualmente a imunoterapia é uma técnica que se encontra em investigação para o tratamento de doença metastática microscópica. [6]

A fotoablação tem tido um papel limitado no tratamento do melanoma da corioideia já que pode acelerar o crescimento tumoral através da ruptura da membrana de Bruch. A exenteração é usada em casos muito raros de tumor extraescleral. A crioterapia tem sido usada no tratamento de alguns pequenos tumores mas não há avaliação aprofundada da sua eficácia. A quimioterapia não é, atualmente, eficaz no tratamento

de melanoma uveal primário ou secundário, estando o seu uso restrito ao tratamento paliativo de pacientes com doença metastática. [6,12]

No caso clínico em questão, a doente foi encaminhada para o *Royal Liverpool University Hospital*, em Inglaterra, onde se concluiu que a terapêutica mais adequada seria a ressecção transescleral tendo, provavelmente, em conta as dimensões da neoplasia e a baixa taxa de complicações associadas. A enucleação não terá sido contemplada, uma vez que a doente tinha 65 anos, o tumor não apresentava dimensões que justificassem esta abordagem e não existia envolvimento do disco ótico ou atingimento extraocular. A radioterapia seria uma hipótese a considerar tendo em conta a dimensão e espessura da massa tumoral, contudo acarretaria um elevado risco de complicações oftalmológicas. As restantes terapêuticas alternativas não pareciam ajustadas ao caso em questão.

Apesar do sucesso da erradicação do tumor ocular primário, cerca de 50% dos doentes com melanoma da corioideia morrem da doença metastática. [17]

Apenas aproximadamente 15% dos pacientes sobrevivem mais do que 1 ano após as metástases serem detetadas. Fatores de risco estabelecidos para o aparecimento destas são: tumores de grandes dimensões, pacientes idosos e extensão extrascleral. Cerca de 95% dos pacientes com metástases têm envolvimento do fígado (também pulmão, pele, osso e SNC). O *screening* (incluindo avaliação clínica, laboratorial e ecográfica) com intervalos de 4/6 meses tem sido bom na deteção de metástases iminentes, permitindo a intervenção precoce. A maioria dos tumores metastiza dentro de 5 anos após o tratamento do tumor primário. Alguns autores pensam que a melhor maneira de melhorar a sobrevivência é tratar os pacientes com terapêutica adjuvante imediatamente após o tratamento inicial do olho. [6, 18]

Ao analisarmos o caso clínico, a histopatologia da peça excisada corroborou o diagnóstico, apresentando características associadas a uma baixa taxa de metastização, nomeadamente: ausência de células epitelioides, índice mitótico 5/40 campos de alta potência, índice de proliferação celular baixo, ausência de padrões

microvasculares complexos e infiltração linfocítica mínima. A imunohistoquímica não demonstrou monossomia no cromossoma 3 e ainda indicou um ganho no cromossoma 6p (relacionados com bom prognóstico). No entanto, evidenciou trissomia no cromossoma 8q (fator de mau prognóstico). [6, 17, 19, 20] Em 1996, *Prescher et al* constataram que, nos casos de monossomia do cromossoma 3, a probabilidade de metastização seria de 50% aos 3 anos e, mais tarde, confirmaram que esta mutação, juntamente com um grande diâmetro tumoral, são os fatores preditivos mais importantes para baixa sobrevivência. [12] A imunohistoquímica indicou ainda a existência de células positivas para Melan A e HSP27, estando este último associado a um menor potencial maligno. [21]

Na sua globalidade, os dados imunohistoquímicos não apontavam para uma neoplasia com mau prognóstico e, por outro lado não existiam fatores clínicos de risco para elevada mortalidade, uma vez que se tratava de um tumor de pequenas dimensões, não justapapilar, com localização posterior e sem extensão extraocular. [6, 17]

Um fator de prognóstico muito importante é o momento do início da terapêutica, que deve ser o mais precoce possível após o diagnóstico, com o objetivo de prolongar ao máximo a sobrevida do doente, independentemente do tamanho do tumor. [18] O tratamento precoce aumenta ainda a probabilidade de sucesso na conservação da visão. Alguns estudos evidenciam que o tratamento precoce pode impedir o desenvolvimento da perda do cromossoma 3 e do crescimento de metástases. Para que o início atempado de tratamento seja possível é necessária uma eficiente deteção tumoral, um rigoroso diagnóstico diferencial e uma referenciação adequada (no caso de não ser diagnosticado por um oftalmologista). Para facilitar o diagnóstico de melanoma com base apenas nas características clínicas, foram criadas as mnemónicas "To Find Small Melanoma Using Helpful Hints Daily" (já referida na introdução) e "MELANOMA" (apenas útil com o olho em midríase): "M- melanoma visible externally, E- eccentric visual phenomena, L- lens abnormalities, A- afferent papillary defect, N- no optic correlation, O- ocular hypertension, M- melanocytosis, A- asymmetrical episcleral vessels". Contudo, continua a ser difícil o diagnóstico e tratamento precoces devido à enorme variedade de manifestações

clínicas e de diagnósticos diferenciais possíveis. Assim, é essencial que os doentes com suspeita de neoplasia ocular sejam imediatamente referenciados a um oftalmologista, não devendo este realizar investigações oculares e sistêmicas que atrasem a referência a um oncologista. [11]

Em termos de follow up, independentemente do tratamento, está preconizada a vigilância atenta dos doentes durante vários anos (mesmo em pequenos melanomas). O seguimento deve ser realizado com recurso a um exame objetivo minucioso, a análises laboratoriais (essencialmente testes de função hepática) e a exames de imagem (radiografia do tórax e ecografia abdominal). Como tal, a doente foi acompanhada mensalmente em consulta de Oncologia Médica e Consulta de Oncologia Ocular do HSM com observação oftalmológica completa e exames complementares para exclusão de possíveis metástases. Após seis meses, passou a ser seguida semestralmente.

A taxa de recorrência tumoral a 4 anos após ressecção cirúrgica é de 57% na presença de mais de 2 factores de risco e de 6% na ausência de qualquer fator. Os melhores indicadores de risco de doença residual são a extensão do tumor a menos de um diâmetro do disco ótico, a presença de células epitelioides, o diâmetro tumoral igual ou superior a 16 mm e a ausência de braquiterapia adjuvante. No caso clínico, nenhuns destes factores estava presente aquando da ressecção do tumor primário, o que diminuía a probabilidade de recidiva tumoral. No entanto, a melhor medida para diminuir o risco de recidiva é a administração de braquiterapia adjuvante com placas de ruténio após a ressecção, tratamento que a doente do caso clínico não realizou. A presença de recidiva implica um agravamento do prognóstico.

Com base em informações recentes do caso clínico (em consulta de 11 de Março de 2015) é possível que haja recorrência local do tumor e seja necessário proceder a nova terapêutica. Perante a lesão encontrada além desta primeira hipótese, outros diagnósticos tiveram de ser excluídos: hiperplasia epitelial pigmentar reativa e hematomas subretinianos. Enquanto a primeira é uma lesão caracteristicamente de coloração preta, margens bem definidas mas irregulares, sem crescimento

significativo; a segunda tende a ter uma aparência esponjosa, acastanhada e localização em zonas de hemorragia anterior. A exame oftalmológica seriada permite distinguir estas condições de um reaparecimento tumoral. [1, 22]

Perante a evidência de recidiva tumoral constatada na última avaliação em consulta, a doente foi imediatamente encaminhada para o atual centro de referência nacional em oncologia ocular. Os casos de recidiva têm geralmente indicação para tratamento com braquiterapia, exceto pequenos tumores ou os localizados muito próximos do disco ótico em que é benéfico o uso de TTT. O envolvimento do disco ótico predispõe à enucleação.

Agradecimentos

Ao Prof. Doutor M. Monteiro-Grillo, por ter autorizado a realização deste trabalho na Clínica Universitária de Oftalmologia.

À Dra. Filomena Pinto, pela disponibilidade e colaboração ao fornecer o caso clínico.

À Dra. Rita Couceiro, por todo o empenho, dedicação, confiança, e segurança que transmitiu desde o primeiro dia e em todo este processo.

Aos meus, pelo apoio constante.

Bibliografia

[1] S. Ryan. Choroidal melanoma and Related Issues Section 3. In: Mosby. Ed 4th. Retina. Vol I; 619-815.

[2] C. L. Shields, J. Manalac, C. Das, K. Ferguson, and J. a. Shields. Choroidal melanoma. *Current Opinion in Ophthalmology*, 25(3):177-185, 2014. ISSN 1040-8738.

[3] P. Singh and A. Singh. Choroidal melanoma. *Oman Journal of Ophthalmology*, 5(1):3, 2012. ISSN 0974-620X.

[4] O. Pearls. Distinguishing a Choroidal Nevus From a Choroidal Melanoma. 2012.

[5] D. P. Cruz and J. M. Lopes. Características Clínico-laboratoriais e Sobrevida em Doentes com Melanoma da Uvea *. *Arquivos de Medicina*, 23(2):45-57, 2009.

[6] Basic and Clinical Science Course - Ophthalmic Pathology and Intraocular Tumors. 2014-2015 American Academy of Ophthalmology.

[7] A. D. Singh, P. Kalyani, and A. Topham. Estimating the Risk of Malignant Transformation of a Choroidal Nevus. *Ophthalmology*, 112(10):1784-1789, 2005. ISSN 01616420.

[8] R. Bove. Nondiagnosed uveal melanomas. *Ophthalmology*, 111(3):554-557, 2004. ISSN 01616420.

[9] J. J. Augsburger, Z. M. Correa. Body melanoma after enucleation versus plaque radiation therapy. *Ophthalmology*, 105(9):1670-8, 1998. ISSN 0161-6420.

[10] C. Ocular and M. Study. Baseline Echographic Characteristics of Tumors in Eyes of Patients Enrolled in the Collaborative Ocular Melanoma Study. *Ophthalmology*, 115(8):1390-1397.e2, 2008. ISSN 01616420.

- [11] E. M. Damato and B. E. Damato. Detection and Time to Treatment of Uveal Melanoma in the United Kingdom: An Evaluation of 2384 Patients. *Ophthalmology*, 119(8):1582-1589, 2012. ISSN 01616420.
- [12] J. a. Shields and C. L. Shields. Management of Posterior Uveal Melanoma: Past, Present, and Future. *Ophthalmology*, 122(2):414-428, 2015. ISSN 01616420.
- [13] E. Semenova and P. T. Finger. Palladium-103 Radiation Therapy for Small Choroidal Melanoma. *Ophthalmology*, 120(11):2353-2357, 2013. ISSN 01616420.
- [14] L. Konstantinidis, D. Roberts, R. D. Errington, A. Kacperek, H. Heimann, and B. Damato. Transpalpebral proton beam radiotherapy of choroidal melanoma. *British Journal of Ophthalmology*, 99(2):232-235, 2015. ISSN 0007-1161.
- [15] B. E. Damato, J. Paul, and W. S. Foulds. Predictive factors of visual outcome after local resection of choroidal melanoma. *The British journal of ophthalmology*, 77(10):616-23, 1993. ISSN 0007-1161.
- [16] T. Kivela, I. Puusaari, and B. Damato. Transscleral resection versus iodine brachytherapy for choroidal malignant melanomas 6 millimeters or more in thickness. *Ophthalmology*, 110(11):2235-2244, 2003. ISSN 01616420.
- [17] B. E. Damato, H. Heimann, H. Kalirai, and S. E. Coupland. Age, Survival Predictors, and Metastatic Death in Patients With Choroidal Melanoma. *JAMA Ophthalmology*, 132(5):605, 2014. ISSN 2168-36165.
- [18] U. Melanoma and R. Malignancy. Guest Editorial Uveal Melanoma: A Rare Malignancy. *Ophthalmology*, pages 1441-1442.
- [19] E. By, H. E. Grossniklaus, R. Schinnar, A. Aj, M. Dj, and E. Lautenbach. aBstracts. pages 178-179, 2003.
- [20] W. van Gils, E. Kilic, H. T. Bruggenwirth, J. Vaarwater, M. M. Verbiest, B. Beverloo, M. E. van Til-Berg, D. Paridaens, G. P. Luyten, and A. de Klein. Regional

deletion and amplification on chromosome 6 in a uveal melanoma case without abnormalities on chromosomes 1p, 3 and 8. *Melanoma research*, 18(1):10-5, 2008. ISSN 0960-8931.

[21] S. Aldrian, I. Kindas-mu, F. Trautinger, I. Fro, A. Gsur, I. Herbacek, W. Berger, and M. Micksche. Overexpression of Hsp27 in a human melanoma cell line: regulation of plasminogen activator (PA) system. 8:249-257, 2003.

[22] B. E. Damato, J. Paul, and W. S. Foulds. Risk factors for residual and recurrent uveal melanoma after trans-scleral local resection. *The British journal of ophthalmology*, 80(2):102-8, 1996. ISSN 0007-1161.

Anexo

Classificação TNM do melanoma uveal

Tumor primário (T)

| | |
|--------|---|
| Tx | Não pode ser avaliado |
| T0 | Sem evidência de tumor primário |
| Tis | Carcinoma in situ |
| T1 aT4 | Tamanho ou extensão do tumor primário |
| Ta | Sem envolvimento do corpo ciliar ou extensão extraescleral |
| Tb | Com envolvimento do corpo ciliar mas sem extensão extraescleral |
| Tc | Sem envolvimento do corpo ciliar mas extensão extraescleral inferior ou igual a 5mm em diâmetro |
| Td | Com envolvimento do corpo ciliar e com extensão extraescleral inferior ou igual a 5mm em diâmetro |
| T4e | Qualquer tamanho T com extensão extraescleral superior a 5mm em diâmetro |

Nódulos linfáticos regionais (N)

| | |
|----|--|
| Nx | Não podem ser avaliados |
| N0 | Sem evidência de nódulos linfáticos regionais metastizados |
| N1 | Presença de nódulos linfáticos regionais metastizados |

Metástases à distância (M)

M0 Sem evidência de metástases à distância

M1 Presença de metástases à distância

M1a Maior diâmetro da maior metástase é inferior ou igual a 3cm

M1b Maior diâmetro da maior metástase é entre 3.1 e 8cm

M1c Maior diâmetro da maior metástase superior ou igual a 8cm

Estadio anatómico

| Estadio | T | N | M |
|---------|-------|----|----|
| I | T1a | N0 | M0 |
| | T1b-d | N0 | M0 |
| IIA | T2a | N0 | M0 |
| | T2b | N0 | M0 |
| IIB | T3a | N0 | M0 |
| | T2c-d | N0 | M0 |
| IIIA | T3b-c | N0 | M0 |
| | T4a | N0 | M0 |
| IIIB | T3d | N0 | M0 |
| | T4b-c | N0 | M0 |
| IIIC | T4d-e | N0 | M0 |

| | | | |
|---------|------------|------------|-------|
| Estadio | T | N | M |
| IV | Qualquer T | N1 | M0 |
| | Qualquer T | Qualquer N | M1a-c |

AJCC: American Joint Committee on Cancer

(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3779409/>)